

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

① **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS

② **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**

- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



421

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 49/00 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11873 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Juli 1992 (23.07.92) |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00012</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Januar 1992 (04.01.92)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 41 00 470.1 9. Januar 1991 (09.01.91) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BELLER, Klaus-Dieter [DE/DE]; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Konstanz 16 (DE). LINDER, Rudolf [AT/DE]; Felchengang 22, D-7750 Konstanz (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RU, SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </div> </div> | | |
| <p>(54) Title: ECHO CONTRAST AGENT</p> <p>(54) Bezeichnung: ECHOKONTRASTMITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Described is an aqueous preparation, designed to absorb and stabilize micro-bubbles, for use as an echo contrast agent containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polymers and negatively charged phospholipids. The preparation is suitable for imaging the left heart.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Eine wässrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide wird angegeben, die sich zur Linksherzdarstellung eignet.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | ES | Spanien | ML | Mal |
| AU | Australien | FI | Finnland | MN | Mongolei |
| BB | Barbados | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| BE | Belgien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BG | Bulgarien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BJ | Benin | GR | Griechenland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | IT | Italien | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | JP | Japan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SN | Senegal |
| CI | Côte d'Ivoire | LJ | Liechtenstein | SU | Sowjet Union |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TC | Togo |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |

Echokontrastmittel

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel.

Stand der Technik

Da Ultraschall von in Flüssigkeiten suspendierten Gasbläschen stark reflektiert wird, wurden als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik schon frühzeitig wäßrige Zubereitungen vorgeschlagen, die stabilisierte Mikrogasbläschen enthalten. Mikrogasbläschen lassen sich in wäßrigen Zubereitungen durch Herabsetzung der Oberflächenspannung, d.h. durch Zusatz geeigneter Tenside stabilisieren.

In der EP-B-0077752 wird angegeben, daß wäßrige Lösungen, die ein Tensid oder ein Tensidgemisch und zusätzlich eine viskositätserhöhende Substanz enthalten, vorteilhafte kontrasterzeugende Eigenschaften aufweisen. Als in Frage kommende Tenside werden u.a. nicht ionogene Lecithine und Lecithinfraktionen sowie Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere angegeben. In den sechs Herstellungsbeispielen der EP-B-0077752 werden Zubereitungen angegeben, die als Tensid jeweils ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres und als viskositätserhöhende Substanz Glucose oder Dextran oder das Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere selbst enthalten. Eine Nacharbeitung der Herstellungsbeispiele hat gezeigt, daß die kontrastgebende Wirkung nicht befriedigend ist. So eignen sich die Zubereitungen der EP B-0077752 nicht für Linksherzdarstellungen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß wäßrige Zubereitungen, die neben Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeren negativ geladene Phospholipide enthalten, sich in überragender Weise zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen eignen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige Zubereitungen zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden solche mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 bevorzugt. Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden auch als Poloxamere bezeichnet und sind z.B. unter dem Warenzeichen Pluronic® (Wyandotte Chemicals Corp.) im Handel erhältlich. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten 0,1 bis 10 %, vorzugsweise 1 bis 5 %, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere. Die negativ geladenen Phospholipide sind in einer Menge von 0,01 bis 5 %, vorzugsweise 0,5 bis 2 % enthalten. Prozentangaben beziehen sich jeweils auf Gewicht/Volumen.

Als negativ geladene Phospholipide kommen Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositle, Phosphatidylethanolamine und Phosphatidylserine und deren Lysoformen in Frage. Unter Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide werden negativ geladene Phospholipide verstanden, die nur einen Acylrest enthalten. Bevorzugt sind Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide, bei denen die Acylgruppe am Sauerstoff des Kohlenstoffatoms 1 des Glycerinmoleküls gebunden ist. Besonders bevorzugte negativ geladene Phospholipide sind Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG), wobei Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG) ganz besonders bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik dadurch aus, daß mit geringem mechanischen Aufwand Mikrogasbläschen enthaltende Echokontrastmittel erzeugt werden können, die wegen ihrer großen Stabilität einen lang anhaltenden Kontrast erzeugen und sich ausgezeichnet auch zur Linksherzdarstellung eignen. Besonders hervorzuheben ist, daß sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen ausgezeichnet zur Darstellung

von inneren Oberflächenstrukturen eignen, da die Mikrogasbläschen anscheinend gut an Oberflächen haften und so auch nach Ausspülen der im Lumen von Gefäßen befindlichen Mikrogasbläschen einen aufschlußreichen Kontrast erzeugen. Dadurch ist es beispielsweise möglich, die Dynamik des Herzens auch nach Auswaschen des Kontrastmittels deutlicher darzustellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist unproblematisch und kann erfolgen, indem die einzelnen Komponenten zusammen oder nacheinander in Wasser eingetragen und nötigenfalls unter Erwärmen und Rühren gelöst werden. Gewünschtenfalls kann noch sterilisiert werden, beispielsweise durch Hitzesterilisation.

Als besonders gut geeignet zur Einstellung der Isotonie der erfindungsgemäßen Zubereitungen haben sich Glycerin, Mannit und Ammoniumsalze von Aminosäuren, vorzugsweise Glycin, erwiesen.

Die Erzeugung der Mikrogasbläschen erfolgt zweckmäßigerweise erst kurz vor Verabreichung an die zu untersuchenden Patienten und wird auf an sich bekannte Weise vorgenommen. Wird z.B. die erfindungsgemäße Zubereitung in einer Durchstechflasche zur Verfügung gestellt, so kann die Lösung zusammen mit der gewünschten Menge Luft in eine übliche Spritze aufgezogen werden und wieder mit möglichst hohem Druck über eine enge Kanüle in die Durchstechflasche eingespritzt werden. Nötigenfalls wird das Aufziehen und Auspritzen mehrmals wiederholt. Alternativ können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zwischen zwei Spritzen über ein Verbindungsstück mit engem Querschnitt oder eine zwischen die beiden Spritzen geschaltete Mischkammer hin- und hergedrückt werden. Das letztgenannte Verfahren führt zu besonders informativen Ultraschallbildern, wobei gleichzeitig die Ergiebigkeit weiter erhöht wird.

Als Gase zur Erzeugung der Mikrogasbläschen kommen alle physiologisch verträglichen Gase in Frage. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden pro 1 ml mit 0,01 bis 0,1, vorzugsweise mit 0,04 bis 0,06 ml Gas aufgeschäumt. Sie werden nach Erzeugung der Mikrogasbläschen vorzugsweise intravenös verabreicht. Je nach Anwendungszweck werden 1 bis 20 ml, vorzugsweise 2 bis 8 ml, und besonders bevorzugt 5 ml der erfindungsgemäßen Zubereitungen ver-

abreicht.

Besonders hervorzuheben ist, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen wegen ihrer im Vergleich zum Stand der Technik erhöhten Ergiebigkeit niedriger dosiert werden können.

Beispiele

1. 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68), 1,0 g Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und 3,6 g Glycerin werden in 80 ml Wasser eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt, bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
2. Man verfährt wie in Beispiel 1, mit dem Unterschied, daß statt DPPG 1,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer, Hamburg) verwendet wird.
3. In 80 ml Wasser werden 1,1 g Glycin eingetragen. Mit verdünntem Ammoniak und wird ein pH von 6 bis 7 eingestellt. In die Lösung werden 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68) und 1,0 g DPPG gegeben. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
4. Man verfährt wie in Beispiel 3, mit dem Unterschied, daß statt DPPG 1,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer) verwendet wird.
5. In 80 ml Wasser werden 4,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres (Poloxamer 188, Pluronic® F68), 1,0 g Distearoylphosphatidylglycerol und 5,4 g Mannit eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt bis zur vollständigen Auflösung. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

Vergleichsversuche

Die Untersuchungen wurden an wachen männlichen Beagle-Hunden (18,2-30,5 kg Körpergewicht) durchgeführt. Den Hunden wurden jeweils 5 ml i.v. der nachfolgend beschriebenen Kontrastmittelzubereitungen appliziert:

- A: Eine pro 1000 ml 35 g vernetzte Polypeptide enthaltende Infusionslösung zur Plasmasubstitution (Haemaccel® der Fa. Behringwerke)
- B: Echovist® (Echokontrastmittel der Fa. Schering)
- C: Eine wässrige Lösung enthaltend 4 Gew.-% Poloxamer 188 (Pluronic® F68) und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 1 in EP 0 077 752)
- D: Eine wässrige Lösung enthaltend 2 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 2 in EP 0 077 752)
- E: Eine wässrige Lösung enthaltend 1 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 3 in EP 0 077 752)
- F: Erfindungsgemäße Zubereitung nach Beispiel 5

Die Lösungen A, C, D, E und F werden luftfrei in einer ersten Spritze aufgezogen. Diese Spritze wird sodann mit dem freien Ende einer fest mit einer zweiten Spritze verbundenen, 0,18 ml Luft enthaltenden Mischkammer konnektiert. Unmittelbar vor der Applikation werden die Lösungen fünfmal aus der ersten Spritze über die Mischkammer in die zweite Spritze und wieder zurück gepumpt.

Das handelsübliche Kontrastmittel B wird nach den Anweisungen der Packungsbeilage bereitet.

Die echokardiographischen Ultraschallaufnahmen wurden mit einem Ultraschallgerät Sonoscope 4 mit mechanischem Kopf bei 3,5 MHz durchgeführt. Die Videoprints der erhaltenen Ultraschallbilder wurden bezüglich der Kontrastintensität densitometrisch ausgewertet. Das verwendete Densitometer (Gretag D182) bestimmt die Änderungen der Helligkeit (brightness) in 100 Schritten in einem Bereich von 0,00 bis 2,50 Dichteeinheiten (density units). Die Kalibrierung erfolgt anhand der herstellerseitig bereitgestellten Kalibrierungskarte nach DIN 16536 (calibration reference), wobei dem hellsten Weiß der Wert 1,64 und dem dunkelsten Schwarz der Wert 0,00 zugeordnet wird. Das

Mittel aus vier einzelnen Bestimmungen auf einer Fläche von 1 cm x 1 cm ergibt den Wert für jedes Tier für die applizierte Zubereitung.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

| <u>rechter Ventrikel</u> | | | | <u>linker Ventrikel</u> | | |
|--------------------------|----------|-------------------|-------|-------------------------|-------------------|-------|
| 5 ml | Kontrast | Intensität max | 10sec | Kontrast | Intensität max | 10sec |
| A | ja | 1,18 | 0,86 | nein | 0,00 | 0,00 |
| B | ja | 1,09 | 0,65 | nein | 0,00 | 0,00 |
| C | ja | 1,20 | 0,78 | nein | 0,00 | 0,00 |
| D | ja | 1,23 | 0,87 | nein | 0,00 | 0,00 |
| E | ja | 1,22 | 0,93 | nein | 0,00 | 0,00 |
| F | ja | 1,19 | 0,82 | ja | 0,78 | 0,72 |

Intensität in Density Units (DU)

Aus den Ergebnissen ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel im Gegensatz zu den Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik lungengängig sind und daher sich ausgezeichnet zur Linksherzdiagnostik eignen. Die Anwendbarkeit der Ultraschallbildgebung in der Herzdiagnostik wird durch die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel erheblich erweitert.

Darüberhinaus wurde gefunden, daß die Mikrobläschen der erfindungsgemäßen Echokontrastmittel anscheinend eine erhebliche Affinität zu den inneren Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen des Körpers aufweisen. Das hat zur Folge, daß die Umrisse von Gefäßen und Hohlräumen sehr viel besser und damit informativer dargestellt werden als dies mit Kontrastmitteln nach dem Stand der Technik möglich war. Besonders vorteilhaft ist hierbei, daß diese stark verbesserte Darstellung der Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen auch noch bestehen bleibt, wenn das Lumen des Gefäßes oder Hohlraumes bereits frei von Echokontrastmittel ist. Diese überraschende Kontrastierung von Oberflächen läßt sich zum Beispiel zur Beobachtung des Endocards nutzen.

In den Abbildungen 1 und 2 ist das Ergebnis eines Versuches zur Belegung dieser neuartigen Kontrastierung von Oberflächenstrukturen dargestellt.

Abbildung 1 zeigt das echokardiographische Bild des Endocards eines wachen Beagle-Hundes im sogenannten Vierkammerblick unmittelbar vor Erscheinen des ersten Kontrastes nach Verabreichung von 1 ml Echokontrastmittel nach Beispiel 1.

Abbildung 2 zeigt das Endocard des Tieres, nachdem das Echokontrastmittel bereits wieder aus dem Herzen ausgewaschen war.

Aus dem Vergleich der beiden Abbildungen ergibt sich, daß mit den erfindungsgemäßen Echokontrastmitteln eine unerwartete Zeichnung des Endocards möglich ist, die für diagnostische Zwecke einen hohen Informationsgewinn bedeutet.

Patentansprüche

1. Wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 verwendet werden.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 1 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.
5. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladene Phospholipide Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und/oder Phosphatidylserine enthalten sind.
6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladenes Phospholipid Distearoylphosphatidylglycerol enthalten ist.
7. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß negativ geladenes Phospholipid in einer Menge von 0,01 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten ist.
8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 % (Gewicht/Volumen) Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 und 1 % (Gewicht/Volumen) Distearoylphosphatidylglycerol enthält.
9. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die negativ geladenen Phospholipide als Lysoform zugegen sind.

10. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrobläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere zusammen mit einem negativ geladenen Phospholipid und für zur Erreichung der Isotonie üblichen Hilfsstoffe in Wasser löst.

I/I

Fig. 1

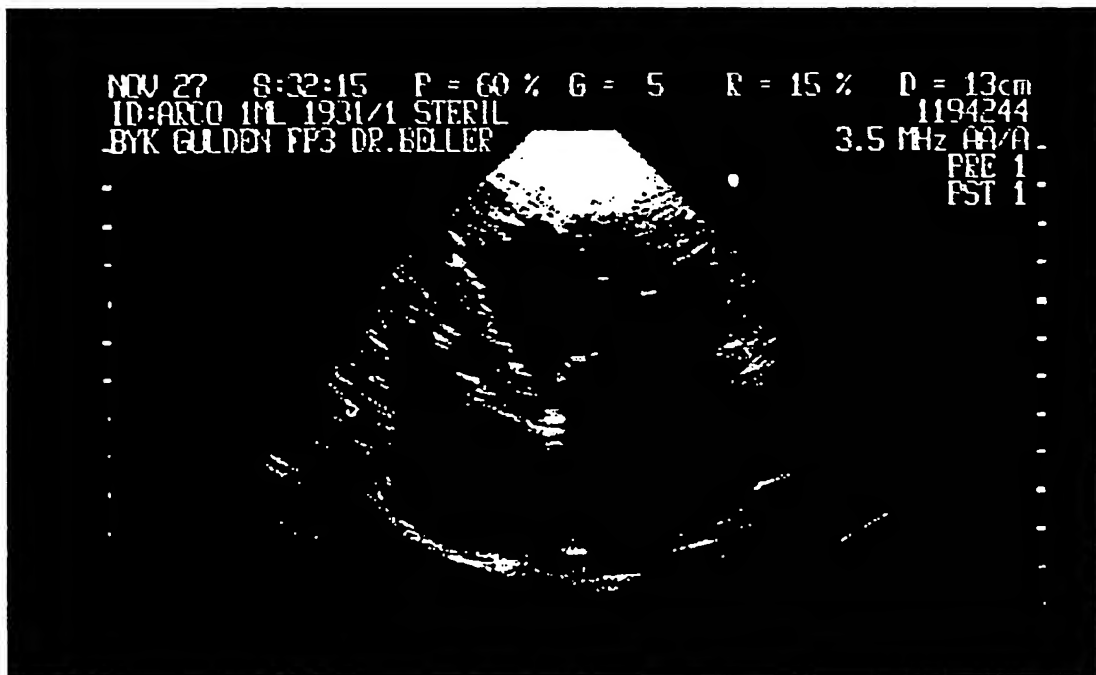


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 92/00012

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC ⁵ A61K49/00 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: small;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IPC⁵</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such documents are included in the fields searched ⁸</div> | | | Classification System | Classification Symbols | IPC ⁵ | A 61 K | | | | | | | | | | | |
| Classification System | Classification Symbols | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IPC ⁵ | A 61 K | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP,A,0 318 081 (AKZO N.V.) 31 May 1989 see the whole document ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27 April 1983 cited in the application see claims 1-17 ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">WORLD PATENTS INDEX LATEST Section Ch, Week 8421, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16 April 1984 see abstract ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">P,Y</td> <td style="padding: 5px;">FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS ABSTRACT NO.92:8782; BA93:8782 & INT.J.PHARM.(AMST.)VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP.1991 see abstract -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-10</td> </tr> </table> | | | Category ⁹ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | Y | EP,A,0 318 081 (AKZO N.V.) 31 May 1989 see the whole document --- | 1-10 | Y | EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27 April 1983 cited in the application see claims 1-17 --- | 1-10 | Y | WORLD PATENTS INDEX LATEST Section Ch, Week 8421, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16 April 1984 see abstract --- | 1-10 | P,Y | FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS ABSTRACT NO.92:8782; BA93:8782 & INT.J.PHARM.(AMST.)VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP.1991 see abstract ----- | 1-10 |
| Category ⁹ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | EP,A,0 318 081 (AKZO N.V.) 31 May 1989 see the whole document --- | 1-10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27 April 1983 cited in the application see claims 1-17 --- | 1-10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | WORLD PATENTS INDEX LATEST Section Ch, Week 8421, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16 April 1984 see abstract --- | 1-10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| P,Y | FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS ABSTRACT NO.92:8782; BA93:8782 & INT.J.PHARM.(AMST.)VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP.1991 see abstract ----- | 1-10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁴</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search: 27 April 1992 (27.04.92) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Making of this International Search Report: 06 May 1992 (06.05.92) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE </td> <td style="padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table> | | | Date of the Actual Completion of the International Search: 27 April 1992 (27.04.92) | Date of Making of this International Search Report: 06 May 1992 (06.05.92) | International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE | Signature of Authorized Officer | | | | | | | | | | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search: 27 April 1992 (27.04.92) | Date of Making of this International Search Report: 06 May 1992 (06.05.92) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| International Searching Authority: EUROPEAN PATENT OFFICE | Signature of Authorized Officer | | | | | | | | | | | | | | | | |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9200012
SA 54607**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 27/04/92

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0318081 | 31-05-89 | AU-A- 2579188 | 01-06-89 |
| | | JP-A- 1168624 | 04-07-89 |
| | | US-A- 4902500 | 20-02-90 |
| ----- | | | |
| EP-A-0077752 | 27-04-83 | DE-A- 3141641 | 28-04-83 |
| | | AU-B- 558152 | 22-01-87 |
| | | AU-A- 8916382 | 21-04-83 |
| | | CA-A- 1199577 | 21-01-86 |
| | | JP-A- 58079930 | 13-05-83 |
| | | US-A- 4466442 | 21-08-84 |
| ----- | | | |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| I. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int.Kl. 5 A61K49/00 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifizierungssystem | Klassifizierungssymbole | |
| Int.Kl. 5 | A61K | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ | | |
| Art. ¹⁰ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| Y | EP,A,0 318 081 (AKZO N.V.) 31. Mai 1989 siehe das ganze Dokument --- | 1-10 |
| Y | EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27. April 1983 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-17 --- | 1-10 |
| Y | WORLD PATENTS INDEX LATEST Section Ch, Week 8421; Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16. April 1984 siehe Zusammenfassung --- | 1-10 |
| -/- | | |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁴:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erkennen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann selbstlegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mithilfe derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHENKUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts | |
| 27. APRIL 1992 | 06 MAY 1992 | |
| Internationale Recherchebehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Beamteten | |
| EUROPÄISCHES PATENTAMT | SITCH W.D.C. <i>W.D.C. Sitoh</i> | |

| III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) | | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P, Y | FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS ABSTRACT NO. 92:8782; BA93:8782 & INT. J. PHARM. (AMST.) VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP. 1991 siehe Zusammenfassung --- | 1-10 |

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200012
SA 54607

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27/04/92

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-0318081 | 31-05-89 | AU-A- 2579188 | 01-06-89 |
| | | JP-A- 1168624 | 04-07-89 |
| | | US-A- 4902500 | 20-02-90 |
| ----- | | | |
| EP-A-0077752 | 27-04-83 | DE-A- 3141641 | 28-04-83 |
| | | AU-B- 558152 | 22-01-87 |
| | | AU-A- 8916382 | 21-04-83 |
| | | CA-A- 1199577 | 21-01-86 |
| | | JP-A- 58079930 | 13-05-83 |
| | | US-A- 4466442 | 21-08-84 |
| ----- | | | |

EPO FORM P673

Für weitere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/92